

梓醇的研究进展

张江南, 刘克辛*

大连医科大学药学院临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

摘要: 梓醇作为地黄的有效成分之一, 具有抗炎、抗氧化等多种药理学活性, 参考目前梓醇研究的最新成果, 从理化性质、提取工艺、药理作用、临床评价四方面对梓醇的研究进展作一综述, 旨在为梓醇的临床用药提供更有意义的依据。

关键词: 梓醇; 药理作用; 抗炎

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 08-1680-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.035

Research progress of catalpol

ZHANG Jiangnan, LIU Kexin

Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Catalpol, one of the effective components of *Rehmannia glutinosa*, has many pharmacological activities, such as anti-inflammatory, antioxidant. We referred to the latest researches, making a review about the research progress of catalpol. This review mainly includes physical and chemical properties, extraction techniques, pharmacological effects, and clinical evaluation. The purpose is to provide a more meaningful basis for the clinical use of catalpol.

Key words: Catalpol; Pharmacological effects; Anti-inflammatory

地黄也被称为“土黄”“生地黄”, 性寒, 归心、肝、肾经, 能够清热凉血、养阴生津, 是中国传统中药中常用的一种草本植物。即使是在现代, 地黄和地黄的处方仍广泛用于治疗中国和世界其他地方的各种疾病^[1-2]。其对内分泌系统、血液系统、免疫系统、神经系统、心血管系统等发挥其药理作用^[3]。梓醇(catalpol)是熟地黄根的主要活性成分, 含量为2%~10%。在本文中, 基于近些年的文献, 对梓醇的研究进展进行综述。

1 理化性质

梓醇也叫作脱对羟基苯甲酸梓苷, 是一种环烯醚萜苷, 分子式为 $C_{15}H_{22}O_{10}$, 相对分子质量为362.45, 熔点为207~209 °C, 结构如图1。由于富含极性基团, 亲水性较高, 易溶于水和甲醇, 另外, 由于结构中含有苷键, 所以对酸不稳定, 易水解; 熔点低, 对热也不稳定^[4]。

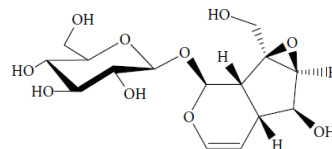


图1 梓醇的化学结构

Fig.1 Structure of catalpol

2 提取工艺

梓醇的提取工艺主要包括溶剂提取法^[5-6], 此法又可分为水提法和醇提法, 在此基础上, 为了优化提取效率, 又衍生一系列的辅助提取方法, 主要包括微波辅助提取法^[7]、超声波辅助提取法^[8]、酶解辅助提取法^[9]以及闪式提取法^[10], 根据不同的物料可以选择不同的提取方法, 使得梓醇的提取率最大。

3 药理学作用

3.1 对神经系统的作用

有多个体内外模型都研究了梓醇对神经系统

收稿日期: 2019-03-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81874324); 大连科技创新基金(No.2018J12SN065)

第一作者: 张江南(1994—), 男, 四川人, 硕士研究生, 主要从事药代动力学与药物转运研究。

Tel: 18841138783 E-mail: zhangjiangnan1994@163.com

*通信作者: 刘克辛, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事药代动力学与药物转运研究。Tel: 13052788031 E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

的作用,主要包括抗抑郁、改善认知以及对脑细胞的保护作用。

3.1.1 抗抑郁作用 用梓醇灌胃治疗抑郁症模型的小鼠 14 d 后发现,小鼠在强迫游泳实验和尾部悬吊实验中不动的时间减少,说明梓醇具有抗抑郁样作用,另外发现梓醇可增加小鼠大脑中 5-羟色胺及其代谢产物 5-羟基吲哚乙酸的水平,但不影响去甲肾上腺素或多巴胺的水平,表明梓醇具有的抗抑郁样作用可能是由中枢 5-羟色胺能系统介导的,而不是由去甲肾上腺素能或多巴胺能系统介导^[11]。

3.1.2 改善认知 老年痴呆、帕金森病以认知下降为主要特点,有研究发现梓醇能显著改善老年小鼠的学习和记忆能力,增加大脑皮质和海马中超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,降低丙二醛水平,提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATP 酶活性^[12]。进一步的机制研究发现,梓醇能正常化突触前蛋白,增加了突触蛋白的表达,改变了老年大鼠相关的信号传导从而改善与年龄相关的神经可塑性丧失^[13-14]。

3.1.3 对脑细胞的保护作用 梓醇在沙土鼠短暂全脑缺血后即刻,12、24、48、72 h 给药,首次发现它具有神经保护作用,另外梓醇的神经保护作用不仅可以在缺血后的短期(12 d)而且也可以在较长的时间(35 d)看到,提示梓醇具有真正的神经保护作用,而不是单纯延缓神经元损伤的发生^[15]。类似的作用也出现在小鼠模型中,梓醇能显著地阻断小鼠中酪氨酸羟化酶阳性细胞的损伤,在小鼠帕金森模型中发挥神经保护作用^[16]。体外的研究表明,在脂多糖(LPS)诱导的小胶质细胞激活后,梓醇显著降低了活性氧(ROS)的释放,这些结果表明,梓醇通过减少促炎因子的产生而对多巴胺能神经元发挥保护作用^[17]。另外梓醇能通过线粒体依赖性途径调节细胞内的活性氧和凋亡蛋白的水平,从而保护由淀粉样蛋白 $\beta 1-42$ ($\text{A}\beta 1-42$) 诱导的原代的皮层神经元损伤^[18]。除此之外,梓醇通过调节氧化应激、凋亡和毒性物的转化也能保护星形胶质细胞,展现了其强大的神经保护作用^[19-20]。

3.2 降血糖和对糖尿病并发症的作用

很多研究表明梓醇能改善啮齿类动物糖尿病模型中的血糖水平,具体的机制包括以下几点:(1)梓醇通过上调磷酸化 AMPK $\alpha 1/2$ 的表达,从而调节脂质/葡萄糖代谢紊乱和胰岛素抵抗,降低血糖水平,改善 db/db 小鼠的糖尿病^[21];(2)线粒体功能障碍在糖尿病的病理学中起着至关重要的作用,梓醇

有效地增加了线粒体 ATP 的产生,并逆转了糖尿病骨骼肌组织中线粒体膜电位和线粒体 DNA 拷贝数的减少,也就表明梓醇能够通过改善高脂饮食/链脲菌素诱导的糖尿病小鼠骨骼肌中的线粒体功能来降低血糖水平^[22];(3)静脉注射梓醇剂量最低为 0.1 mg/kg 时,发现梓醇能增加链脲菌素诱导的糖尿病大鼠离体比目鱼肌对放射性葡萄糖的摄取,提示梓醇能提高胰岛素缺乏糖尿病大鼠的血糖利用率,从而降低血糖水平^[23];(4)梓醇以剂量相关的方式降低血浆葡萄糖,但是纳洛酮或纳洛酮预处理减少了这种作用,同时也观察到梓醇增加血浆 β -内啡肽的水平,而且在双侧肾上腺切除大鼠中,梓醇的降血糖作用消失,这就表明梓醇通过增加链脲菌素糖尿病大鼠肾上腺 β -内啡肽的分泌来增加葡萄糖利用率^[24]。

晚期糖基化终产物(AGEs)通过诱导炎症在糖尿病并发症的发展中起关键作用,而有研究发现,梓醇通过抑制活性氧簇(ROS)产生和核因子- κB (NF- κB)活性来抑制 AGEs 介导的炎症^[25],说明梓醇不仅能有效降低糖尿病的血糖水平,并且对糖尿病并发症也有很好的控制。事实确实如此,梓醇对糖尿病肾病有良好的疗效,机制包括减少细胞外基质积聚^[26]、抑制在糖尿病肾病模型中升高的 Grb10^[27]、调节脂质代谢^[28]。除此之外,梓醇对糖尿病脑病^[29]、心脏病^[30]、动脉粥样硬化^[31]也具有良好的治疗效果。

3.3 抗肿瘤作用

近几年的研究发现,梓醇具有抗肿瘤作用,Liu 等^[32]发现梓醇依赖于磷酸酶和张力蛋白同源物信号通路的下调从而上调 microRNA-200 表达促进人 HCT116 结肠直肠癌细胞的细胞凋亡;Liu 等^[33]发现梓醇通过上调 miR-146a 和下调基质金属蛋白酶 16(MMP16)的表达来抑制乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡;另有研究者发现梓醇通过 Smad2/3 和 NF- κB 信号通路的失活抑制人非小细胞肺癌细胞中转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 诱导的上皮间质转换^[34];Zhu 等^[35]也发现梓醇通过调节炎症和肿瘤血管生成来抑制 CT26 结肠癌细胞的生长和侵袭;此外梓醇通过改变凋亡调节蛋白和半胱天冬酶(caspase)依赖的途径加速人膀胱癌 T24 的凋亡^[36]。

3.4 心血管系统的作用

用大鼠胚胎心室心肌细胞系(H9c2)细胞暴露于过氧化氢(H_2O_2),并用梓醇预处理,研究对心脏细

胞的作用,结果发现梓醇通过抗炎抗凋亡的机制展现了保护作用^[37];骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植被认为是治疗心肌梗死(MI)的有效方法,梓醇预处理可促进BMSCs的存活和血管内皮生长因子的分泌,并改善了MI的治疗效果^[38];而在心肌缺血/再灌注(MI/R)损伤中,过氧亚硝酸盐(ONOO⁻)形成引发氧化/硝化应激并加剧损伤,研究发现梓醇通过减弱ONOO⁻形成来提供针对MI/R损伤的心脏保护作用^[39],另外梓醇也能增加心肌收缩力,调节Apelin/APJ通路和抑制心肌细胞凋亡来改善MI/R^[40];Lin等^[41]发现梓醇能通过促进细胞自噬和调制雌激素受体对抗心肌缺血发挥心脏保护作用。

对于血管,有研究报道,1 mmol/L梓醇诱导人脐静脉内皮细胞(HUVEC)单层的通透性显著增加,改善了炎症因子的释放,揭示了梓醇在炎症方面的作用^[42]。在碱烧伤大鼠模型中,梓醇能促进角膜血管的新生并能抑制相关炎症的发生,也表现出了对血管的作用^[43]。

3.5 其他

由于其抗炎抗氧化的特性,梓醇对其他器官的损伤也具有保护作用。在脂多糖/D-半乳糖胺诱导的小鼠急性肝损伤模型中,通过抑制NF- κ B通路并激活红系衍生的核转录相关因子-2(Nrf2)的通路,梓醇的预处理明显减轻了小鼠急性肝损伤^[44]。

电离辐射可通过产生ROS诱导DNA损伤和细胞死亡,研究发现,梓醇能通过降低细胞内ROS的产生发挥细胞保护作用,指示其具有放射防护的活性^[45]。

有研究发现,梓醇增加了线虫的饮食摄取以及改善老年线虫的运动能力,从而延长了线虫的寿命,脂褐素水平的减弱更加印证了梓醇对增加线虫的存活与年龄相关^[46]。

4 临床评价^[47]

有研究纳入345例接受局部晚期结肠癌手术切除的患者,并分为安慰剂治疗组,梓醇治疗组和用贝伐单抗治疗的对照组,在48个月的随访期结束时,在接受梓醇治疗的患者中,仅发现轻微的非致命性治疗相关不良事件,该结果证明了梓醇的临床安全性。此外使用梓醇治疗的局部晚期结肠癌患者肿瘤复发率减少并且总生存期和无癌生存期显著增加,该结果证明梓醇的抗肿瘤活性的临床有效性。

5 总结及展望

梓醇因其对多个器官组织均有作用而具有广

泛的药用价值和应用前景,但是对它的研究基本都只是停留在基础试验阶段,目前仅对其抗肿瘤活性在临床做了评估,关于其他药理作用的临床评估相对比较缺乏,所以应该投入更多的研究,为梓醇的临床试验打下基础,使其早日走上临床,造福全人类。

参考文献

- [1] Zhou W X, Cheng X R, Zhang Y X. Effect of Liuwei Dihuang decoction, a traditional Chinese medicinal prescription, on the neuroendocrine immunomodulation network [J]. Pharmacol Therapeut, 2016, 162: 170-178.
- [2] Lin L, Wang Q H, Yi Y X, et al. Liuwei dihuang pills enhance the effect of western medicine in treating diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 1-9.
- [3] Tong S Q, Chen L, Zhang Q, et al. Separation of catalpol from *Rehmannia glutinosa* libosch. by high-speed countercurrent chromatography [J]. J Chromatogr Sci, 2015, 53(5): 725-729.
- [4] 张秀丽. 梓醇对D-半乳糖衰老小鼠的神经保护作用研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2008.
- [5] 侯丽. 地黄中梓醇的提取工艺研究进展 [J]. 农业科技与装备, 2016(11): 65-66.
- [6] 曹瑞, 张红, 师延琼, 等. 响应面法分析优化生地黄提取工艺研究 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(2): 69-72.
- [7] 王明道, 何江华, 刘新育, 等. 微波辅助提取怀地黄梓醇工艺研究 [J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 2009, 22(1): 114-117.
- [8] 田春莲, 丁文. 湖北地黄梓醇超声波提取及含量测定 [J]. 安徽农业科学, 2009, 37(28): 13788-13789, 13792.
- [9] 王明道, 原增艳, 刘新育, 等. 响应面法优化酶法提取怀地黄梓醇的工艺 [J]. 江苏农业学报, 2010, 26(1): 163-167.
- [10] 关皎, 朱鹤云, 王莹, 等. 地黄中梓醇和毛蕊花糖苷的闪式提取工艺研究 [J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(1): 39-42.
- [11] Wang J M, Cui Y, Feng W S, et al. Involvement of the central monoaminergic system in the antidepressant-like effect of catalpol in mice [J]. Biosci Trends, 2014, 8(5): 248-252.
- [12] Zhang X, Jiang B, Li Z, et al. Catalpol ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by d-galactose [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2007, 88(1): 64-72.
- [13] Liu J, He Q J, Zou W, et al. Catalpol increases hippocampal neuroplasticity and up-regulates PKC and

- BDNF in the aged rats [J]. *Brain Res*, 2006, 1123(1): 68-79.
- [14] Xia Z M, Wang F F, Zhou S, et al. Catalpol protects synaptic proteins from beta-amyloid induced neuron injury and improves cognitive functions in aged rats [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 69303-69315.
- [15] Li D Q, Li Y, Liu Y X, et al. Catalpol prevents the loss of CA1 hippocampal neurons and reduces working errors in gerbils after ischemia-reperfusion injury [J]. *Toxicol*, 2005, 46(8): 845-851.
- [16] Jiang B, Zhang H, Bi J, et al. Neuroprotective activities of catalpol on MPP+/MPTP-induced neurotoxicity [J]. *Neurological Research*, 2008, 30(6): 639-644.
- [17] Tian Y Y, An L J, Jiang L, et al. Catalpol protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in mesencephalic neuron-glia cultures [J]. *Life Sci*, 2006, 80(3): 193-199.
- [18] Liang J H, Du J, Xu L D, et al. Catalpol protects primary cultured cortical neurons induced by A β 1 - 42 through a mitochondrial-dependent caspase pathway [J]. *Neurochemistry International*, 2009, 55(8): 741-746.
- [19] Bi J, Wang X B, Chen L, et al. Catalpol protects mesencephalic neurons against MPTP induced neurotoxicity via attenuation of mitochondrial dysfunction and MAO-B activity [J]. *Toxicology in Vitro*, 2008, 22(8): 1883-1889.
- [20] Bi J, Jiang B, Liu J H, et al. Protective effects of catalpol against H₂O₂-induced oxidative stress in astrocytes primary cultures [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 442(3): 224-227.
- [21] Bao Q W, Shen X Z, Qian L, et al. Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20(2): 153.
- [22] Li X, Xu Z, Jiang Z, et al. Hypoglycemic effect of catalpol on high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice by increasing skeletal muscle mitochondrial biogenesis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2014, 46(9): 738-748.
- [23] Huang W J, Niu H S, Lin M H, et al. Antihyperglycemic effect of catalpol in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(6): 1170-1172.
- [24] Shieh J P, Cheng K C, Chung H H, et al. Plasma glucose lowering mechanisms of catalpol, an active principle from roots of rehmannia glutinosa, in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(8): 3747-3753.
- [25] Choi H J, Jang H J, Chung T W, et al. Catalpol suppresses advanced glycation end-products-induced inflammatory responses through inhibition of reactive oxygen species in human monocytic THP-1 cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 19-28.
- [26] Dong Z, Chen C X. Effect of catalpol on diabetic nephropathy in rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(11): 1023-1029.
- [27] Yang S S, Deng H C, Zhang Q Z, et al. Amelioration of diabetic mouse nephropathy by catalpol correlates with down-regulation of grb10 expression and activation of insulin-like growth factor 1 / insulin-like growth factor 1 receptor signaling [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151857.
- [28] Jiang P, Xiang L, Chen Z, et al. Catalpol alleviates renal damage by improving lipid metabolism in diabetic db/db mice [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(6): 1750-1761.
- [29] Wang C F, Li D Q, Xue H Y, et al. Oral supplementation of catalpol ameliorates diabetic encephalopathy in rats [J]. *Brain Res*, 2010, 1307: 158-165.
- [30] Lin C M, Wang B W, Fang W J, et al. Catalpol ameliorates neointimal hyperplasia in diabetic rats [J]. *Planta Med*, 2019: doi: 10.1055/a-0818-3689..
- [31] Liu J Y, Zheng C Z, Hao X P, et al. Catalpol ameliorates diabetic atherosclerosis in diabetic rabbits [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4278.
- [32] Liu L, Gao H W, Wang H B, et al. Catalpol promotes cellular apoptosis in human HCT116 colorectal cancer cells via microRNA-200 and the downregulation of PI3K-Akt signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3741-3747.
- [33] Liu C, Wu F, Liu Y W, et al. Catalpol suppresses proliferation and facilitates apoptosis of MCF-7 breast cancer cells through upregulating microRNA-146a and downregulating matrix metalloproteinase-16 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7609-7614.
- [34] Wang Z P, Lu Y, Sheng B, et al. Catalpol inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human non - small-cell lung cancer cells through the inactivation of Smad2/3 and NF- κ B signaling pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 2251-2258.
- [35] Zhu P T, Wu Y, Yang A H, et al. Catalpol suppressed proliferation, growth and invasion of CT26 colon cancer by inhibiting inflammation and tumor angiogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 68-76.
- [36] Jin D, Cao M, Mu X, et al. Catalpol inhibited the proliferation of T24 human bladder cancer cells by inducing apoptosis through the blockade of akt-mediated anti-apoptotic signaling [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1349-1356.
- [37] Hu L A, Sun Y K, Zhang H S, et al. Catalpol inhibits apoptosis in hydrogen peroxide-induced cardiac myocytes through a mitochondrial-dependent caspase

- pathway [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(3): e00348.
- [38] Ju X G, Xue D G, Wang T Y, et al. Catalpol promotes the survival and VEGF secretion of bone marrow-derived stem cells and their role in myocardial repair after myocardial infarction in rats [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2018, 18(5): 471-481.
- [39] Huang C L, Cui Y L, Ji L L, et al. Catalpol decreases peroxynitrite formation and consequently exerts cardioprotective effects against ischemia/reperfusion insult [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(4): 463-473.
- [40] F Bi, Y Xu, Q Sun. Catalpol pretreatment attenuates cardiac dysfunction following myocardial infarction in rats [J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 19(5): 296-302.
- [41] Lin C, Lu Y, Yan X J, et al. Catalpol protects glucose-deprived rat embryonic cardiac cells by inducing mitophagy and modulating estrogen receptor [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 973-982.
- [42] Zhang C Q, Liu Q F, Dong F Y, et al. Catalpol downregulates vascular endothelial-cadherin expression and induces vascular hyperpermeability [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 373-378.
- [43] Han Y, Shen M, Tang li-yuan, et al. Antiangiogenic effects of catalpol on rat corneal $\frac{1}{2}$ neovascularization [J]. *Mol Med Report*, 2017: 2187-2194.
- [44] Zhang H G, Jia R C, Wang F J, et al. Catalpol protects mice against Lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury through inhibiting inflammatory and oxidative response [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3): 3887-3894.
- [45] Chen C, Chen Z, Xu F, et al. Radio-protective effect of catalpol in cultured cells and mice [J]. *J Radiat Res*, 2013, 54(1): 76-82.
- [46] Seo H W, Cheon S M, Lee M H, et al. Catalpol modulates lifespan via DAF-16/FOXO and SKN-1/nrf2 activation in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 1-10.
- [47] Fei B G, Dai W, Zhao S H. Efficacy, safety, and cost of therapy of the traditional Chinese medicine, catalpol, in patients following surgical resection for locally advanced colon cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3184-3192.